

BÖLÜM 5

GRAM NEGATİF BAKTERİLERLE GELİŞEN ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNDE KOMBİNE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Uzm. Dr. Müge Ayhan

Ankara Şehir Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

5.1. Giriş

Antimikrobiyal direncin artması ile birlikte çoklu ilaç dirençli (ÇİD) gram negatif mikroorganizmalar ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde uzun süredir bilinen en aktif ve en potent antimikrobiyal ajanlar olan karbapenemlere karşı gelişen dirençte de belirgin artış gerçekleşmiş ve bu ÇİD mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonların tedavisi ilgi çekici çalışma alanı haline gelmiştir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel öncelikli antibiyotik dirençli patojen listesi yayınlanmış, yeni antibiyotiklerin araştırılması ve geliştirilmesi için kritik önceliğe sahip 4 patojenden 3'ü karbapenem dirençli mikroorganizmalar olan karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE), karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (KD-PA) ve karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* (KD-AB) olarak bildirilmiştir (2). Hastanelerde gelişen hastane kökenli enfeksiyonların yaklaşık üçte biri, yoğun bakımlarda gelişen enfeksiyonların % 40'ından fazlası bu üç etkenle gelişmektedir (3). ÇİD gram-negatif mikroorganizmalarla gelişen bu enfeksiyonlar bir halk sağlığı tehdidi olarak ele alınmaktadır. Bu tehdidin anahtar bileşenlerini, bu patojenlerin insidansındaki belirgin artış (4), karbapenemlerin tedavideki etkinliğinin azalması ile birlikte etkili ve güvenli tedavi seçeneklerinin bulunmasında yaşanan güçlükler (5) ve yüksek mortalite oranları oluşturmaktadır (6).

Bu enfeksiyonların tedavisinde zorluklar yaşanmakta ve bu nedenle yüksek mortalite ve morbidite gelişebilmektedir. Tedavide yaşanan bu zorluklar nedeni ile yeni tedavi seçenekleri gereklidir. Ancak son yıllarda yeni ve etkili antibiyotik gelişimi süreci durmuştur. Son 30 yılda yeni sınıf antibiyotik gelişimi olmamıştır. Bu nedenle eski antibiyotikleri farklı doz ve kombinasyonlarla son seçenek olarak

ğimsız olarak GSBL ve KPC üreten *Enterobacteriaceae*'ye, ÇİD *A.baumannii*'ye, gram pozitif bakterilere (MRSA dahil stafilokoklara, VRE dahil enterokoklara) karşı etkilidir (13,36). Tigesikline üstün yanı, in vitro olarak gram pozitiflere (2-4 kat), gram negatiflere (2-8 kat) daha potent aktivite göstermesi, mükemmel oral biyoyararlanımı, daha düşük oranda ilaç etkileşimleri ve daha üstün biyofilm aktivitesidir (38). Ağustos 2018'de komplike intraabdominal enfeksiyonlar için FDA onayı almıştır. Önerilen dozu her 12 saatte bir 1mg/kg infüzyon şeklindedir (13). In vitro çalışmalara etkin görünmekle birlikte klinik çalışmalarda etkinliğin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

İmipenem/silastatin/relebaktam, imipenem ile yeni beta laktamaz inhibitörü olan relebaktamın kombine formudur. Relebaktamın yapısı avibaktama benzerdir. Kimyasal olarak, sınıf A ve C beta laktamazlara kovalent ve geri dönüşümlü olarak bağlanan bir diazobisiklooktan çekirdek içerir. Aynı avibaktamda olduğu gibi D sınıfı beta laktamazlara etkili değildir. Relebaktam, imipenem duyarlı olmayan *Enterobacteriaceae*'ye karşı imipenemin etkinliğini güçlendirir. Komplike üriner sistem ve komplike intrabdominal enfeksiyonlarda klinik etkinliği ve güvenilirliği, faz 2 çalışmalarda gösterilmiştir. Henüz FDA onayı yoktur. Klinik çalışmalardan gelen in vivo etkinlik sonuçları gereklidir (13). **Sefiderokol**, KDE'yi de kapsayan geniş gram-negatif etkinlik gösteren yeni siderofor yapıda bir sefalosporindir. Kendine has bir bakterisidal aktivitesi bulunur. Katekol yan halkası, ferrik aside bağlanır ve bakteri içerisine bakteriyel demir taşıyıcıları yolu ile taşınır (13). Bu mekanizma sefiderokolün gram negatif bakterinin dış membranından periplazmik aralığa aktif şekilde geçmesini sağlar. Sınıf A (Örn. KPC, ESBL), sınıf B (Örn. NDM, VIM, IMP, L1), sınıf C (Örn. Amp C), sınıf D (Örn. OXA) beta laktamazlarını da içeren çoğu beta laktamaza dirençlidir. Sonuç olarak, karbapenem dirençli suşlar da dahil *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii* ve *S.maltophila*'ya karşı etkilidir. Yakın zamanda sürdürülen çok merkezli randomize kontrollü çalışmaların sonuçları yayınlanacaktır (1).

KAYNAKLAR

1. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. Clin Infect Dis. 2019;69(7):S565-75.
2. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. JMS - J Med Soc. 2018;32(1):76-7.
3. Theuretzbacher U. Global antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens and clinical need. Curr Opin Microbiol. 2017;39(Figure 1):106-12.
4. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Virulence [Internet]. 2017;8(4):460-9. Available from: <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1222343>
5. Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. Pharmacotherapy. 2015;35(10):949-62.

6. Matthew E. Falagas, Giannoula S. Tansarli, Drosos E. Karageorgopoulos, and Konstantinos Z. Vardakas. Deaths Attributable to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2014;20(7):1170–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073868/pdf/12-1004.pdf>
7. Zavascki AP, Bulitta JB, Landersdorfer CB. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2013;11(12):1333–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.2013.845523>
8. Karaiskos I, Antoniadou A, Giamarellou H. Expert Review of Anti-infective Therapy Combination therapy for extensively-drug resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2017;15(12):1123–40. Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1410434>
9. Ayaz C. Antibiyotik Kombinasyonlar >. *Klimik Derg.* 2001;14(3):140–3.
10. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(7):726–34.
11. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(4):2322–8.
12. Giannella M, Trecarichi EM, Giacobbe DR, De Rosa FG, Bassetti M, Bartoloni A, et al. Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2018;51(2):244–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.08.019>
13. Sheu CC, Chang YT, Lin SY, Chen YH, Hsueh PR. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An update on therapeutic options. *Front Microbiol.* 2019;10(JAN).
14. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018;18(4):391–400. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30099-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30099-9)
15. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(6):3002–4.
16. Anderson KF, Lonsway DR, Rasheed JK, Biddle J, Jensen B, McDougal LK, et al. Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2007;45(8):2723–5.
17. Mashni O, Nazer L, Le J. Critical Review of Double-Carbapenem Therapy for the Treatment of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Pharmacother.* 2019;53(1):70–81.
18. Souli M, Karaiskos I, Masgala A, Galani L, Barmpouti E, Giamarellou H. Double-carbapenem combination as salvage therapy for untreatable infections by KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(7):1305–15.
19. De Pascale G, Martucci G, Montini L, Panarello G, Cutuli SL, Di Carlo D, et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: A two-center, matched case-control study. *Crit Care.* 2017;21(1):1–10.
20. Oliva A, Scorzoloni L, Castaldi D, Gizzi F, De Angelis M, Storto M, et al. Double-carbapenem regimen, alone or in combination with colistin, in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp). *J Infect.* 2017;74(1):103–6.
21. Trinh TD, Smith JR, Rybak MJ. Parenteral Fosfomycin for the Treatment of Multidrug Resistant Bacterial Infections: The Rise of the Epoxide. *Pharmacotherapy.* 2019;39(11):1077–94.
22. Yu W, Shen P, Bao Z, Zhou K, Zheng B, Ji J, et al. In vitro antibacterial activity of fosfomycin combined with other antimicrobials against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017;50(2):237–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.011>

23. Evren E, Azap ÖK, Çolako lu Ş, Arslan H. In vitro activity of fosfomycin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76(3):335–8.
24. Zhao M, Bulman ZP, Lenhard JR, Satlin MJ, Kreiswirth BN, Walsh TJ, et al. Pharmacodynamics of colistin and fosfomycin: A “treasure trove” combination combats KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(7):1985–90.
25. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: A prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2010;16(2):184–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02921.x>
26. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014;43(1):52–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010>
27. Liao Y, Hu GH, Xu YF, Che JP, Luo M, Zhang HM, et al. Retrospective analysis of fosfomycin combinational therapy for sepsis caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Exp Ther Med*. 2017;13(3):1003–10.
28. Merdjan H, Rangaraju M, Tarral A. Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of Avibactam Alone and in Combination with Ceftazidime in Healthy Male Volunteers: Results of Two Randomized, Placebo-Controlled Studies. *Clin Drug Investig*. 2015;35(5):307–17.
29. Shields RK, Chen L, Cheng S, Chavda KD, Press EG. crossm Emergence of Ceftazidime-Avibactam Mutations during Treatment of. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):1–11.
30. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):754–62.
31. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: Results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis*. 2016;62(11):1380–9.
32. Shields RK, Potoski BA, Haider G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1615–8.
33. Livermore DM, Mushtaq S. Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate β -lactamase inhibitor RPX7009 against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(8):1825–31.
34. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, Bleasdale SC, Sagan OS, Stus V, et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-Tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection the TANGO I randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(8):788–99.
35. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, et al. Efficacy and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2018;7(4):439–55. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0214-1>
36. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2018;31(2):1–42. Available from: <http://cmr.asm.org/content/31/1/e00087-17.full.pdf>
37. Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V, Poulakou G. The “Old” and the “New” antibiotics for MDR Gram-negative pathogens: For whom, when, and how. *Front Public Heal*. 2019;7(JUN):1–25.
38. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. *Microbe Mag*. 2015;10(9):354–5.